Aus dem Seminar für Medizinische Statistik der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. Dr. Karl F r e u d e n b e r g

Ein Beitrag zur Frage der Häufigkeit von primär multiplen malignen Tumoren.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin 1964

vorgelegt von

Marianne Rollert, geb. Müller
aus
Hannover

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550805_0104

Aus dem Seminar für Medizinische Statistik der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. Dr. Karl F r e u d e n b e r g

Ein Beitrag zur Frage der Häufigkeit von primär multiplen malignen Tumoren.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Marianne Rollert, geb. Müller
aus
Hannover

Dekan: Professor Dr. med. Hugo G a s t e i g e r

Referent: Professor Dr. Dr. Karl Freudenberg

Korreferent: Professor Dr.med. Kurt Köhn

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 13. Juli 1964

Ein Beitrag zur Frage der Häufigkeit von primär multiplen malignen Tumoren.

Das Vorkommen von multiplen bösartigen Geschwülsten bei demselben Patienten ist schon den älteren Forschern bekannt gewesen. Oberteufer (92) schrieb 1801: "Zweymal beobachtete ich den offenen Krebs an beyden Brüsten einer Weibsperson. Nur einmal einen Lippenkrebs und Brustkrebs bey dem nämlichen Subjecte, auch sahe ich einmal offene Krebsschäden beyder Brüste und den Krebs der Bärmutter bey der nemlichen Person." Auch von C. Wenzel (140) liegen ähnliche Beobachtungen vor. Andererseits hatte man aber doch bis in die erste Hälfte des vorigen Jahrhunderts das mehrfache Auftreten von Geschwülsten als Ausdruck einer konstitutionellen Krankheit ähnlich der Syphilis und Tuberkulose aufgefaßt (v. Hansemann (51)), bis Rokitansky (108) den Begriff der primären und sekundären Geschwulstbildung prägte. Er hatte beobachtet, daß die auf den "primitiven" Krebs zunächst folgende sekundäre Krebsbildung gewohnlich die in nächster Beziehung zu dem "primitiv" erkrankten Organ stehenden Lymphknoten betrifft.

Virchow (132) glaubte 1863 für die Beziehungen zwischen Metastasen und Primärtumor auf Grund seiner Beobachtungen feststellen zu können, daß eine infektiöse Substanz, welche in der Geschwulst entsteht, von dem Orte der ersten Bildung aus sich teils auf dem Wege der direkten Inbibition, teils auf dem Wege der Lymphströmung zu den nächsten Lymphknoten, teils auf dem Wege der Blutzirkulation durch die Venen verbreitet. Eine direkte Verschleppung von zelligen Elementen hält er nur für die Verbreitung, wie sie in größeren serösen Höhlen vorkommt, für wahrscheinlich. Ein solches Zell-Seminium bringe jedoch nicht etwa aus sich selbst die neuen Geschwülste hervor, derart daß die neuen Knoten aus den versetzten Zellen selbst hervorwüchsen, sondern die an Ort und Stelle vorhandenen Gewebe erkrankten, und aus ihnen würden erst durch örtliche Wucherungen die sogenannten Metastasen,

die Tochterknoten erzeugt. Nach Virchow handelte es sich immer um eine Infektion, die von dem abgelosten Teil auf das lokale Gewebe ausgeübt wird, und selbst die Dissemination durch Geschwulstelemente führt ihn auf die Notwendigkeit, diese Elemente nur als Träger und Erzeuger eines Ansteckungsstoffes zu betrachten, der seinerseits nicht an die Elemente gebunden ist.

Hin und wieder stießen die Untersucher auf mehrfache Geschwülste, deren Zusammenhang miteinander in einzelnen Fällen nicht nachzuweisen war, und die den Eindruck primärer Bildungen machten (Barth (6), Winiwarter (145), Kaufmann (65)). R.v.Volkmann (133) lenkte zum ersten Mal die Aufmerksamkeit eingehender auf das Vorkommen von multiplen Carcinomen, als er auf dem III. Kongress der deutschen Gesellschaft für Chirurgie über seine Beobachtungen beim Teer- und Paraffinkrebs berichtete und darauf hinwies, daß diese Krebse absolut mit dem von Percivall Pott (99) beschriebenen Scrotalkrebs der Schornsteinfeger übereinstimmen. Beide Formen der Krebserkrankung haben die Neigung, multiple primäre Carcinomknoten zu erzeugen.

Auf Anregung von v. Bergmann stellte dann 1889 Schimmelbusch (112) 27 bis dahin veröffentlichte Fälle von multiplen Carcinomen zusammen.

Die ersten statistischen Arbeiten über die Häufigkeit solcher malignen Mehrfachtumoren folgten um 1900. So berichtete Feilchenfeld (33) 1901 über 5022 Sektionen aus den Jahren 1895 bis 1900, wobei er 507 Carcinome (= 10%) darunter 10 Doppelcarcinome (= 2,0%) aller Carcinome fand. Riechelmann (104) kommt zur gleichen Zeit bei 7790 Sektionen auf 711 Krebse (= 9,1%), darunter 2 Doppelkrebse (= 0,3%).

Bei einem Material von mehr als 1000 Carcinomen seit 1895 fand v. Hansemann nur 4 Fälle von bösartigen Doppeltumoren, was mit ca 0,4% dem Ergebnis Redlichs (102) entsprechen würde, der in den Jahren von 1900 bis 1905 die Untersuchungen Feilchenfelds fortsetzte und 5002 Sektionen mit 496 Carcinomfällen übersah, dabei 2 Fälle von Doppelcarcinomen.

Die Diskrepanz zwischen 1,9% auf der einen und 0,3% auf der anderen Seite -besonders im gleichen Zeitabschnitt und am selben Ort- ist auffällig. Aber schon hier können wir einen der Hauptgründe für die Schwierigkeit der statistischen Erfassung der Mehrfachkrebse - das Wort "Krebs" steht hier für alle malignen Neubildungen - feststellen, nämlich die subjektive Beurteilung des Untersuchers, ob es sich um eine zweite Geschwulst handelt oder um eine Metastase. Riechelmann und Redlich zum Beispiel erwähnen neben ihren je 2 primären Doppelcarcinomen noch 5 bzw. 8 weitere Fälle, bei denen sich an getrennten Stellen desselben Organs sogenannte isolierte Eruptionen von Carcinomen fanden. Redlich sagt dazu, daß derartige Bildungen von sehr vielen Autoren ohne weiteres als multiple Primärcarcinome angesehen werden, doch sei darauf hinzuweisen, daß bei genauer Untersuchung die meisten derartigen Bilder sich darauf zurückführen lassen, daß Metastasen der oberflächlichen Lymphgefäße in die Schleimhaut durchgebrochen sind. Obwohl von der Mehrzahl der Untersucher eine Metastasierung auf dem Schleimhautwege durch Transport überlebender Krebszellen innerhalb von drüsigen Röhrensystemen verneint wurde, brachte Rössle (107) Beobachtungen über Carcinome und auch Sarkome der Luft-, Speise- und Harnwege, die zu Inplantationsmetastasen an anderen Stellen desselben Schleimhautrohres geführt hatten. Für die Statistik hätte ein Mitzählen dieser Fälle bei Riechelmann und Redlich eine Erhöhung auf 1,0% bzw. 1,8% erbracht.

Zu den Autoren, die die Theorie einer multizentrischen Carcinomgenese vertreten, also das Auftreten von mehreren Krebsen im gleichen Organ als echte primäre Multiplizität ansehen und solche Fälle auch in ihren Statistiken - soweit sie solche aufgestellt haben - mit erfassen, gehören u.a. v. Hansemann (51), Miller, R.T. (83), Junghanns (63), Warren und Gates (138), Peller (96), Kyrle (72), Huber (59), Krone (71), Moertel und Bargen (84), Epstein (30).

Es ist verständlich, daß man sich schon früh um allgemein verbindliche Kriterien der primären, malignen Tumormultiplizität bemühte. In nahezu jeder Veröffentlichung über

multiple Malignome werden drei Forderungen Billroths (11) angeführt und als zu streng abgelehnt (Nehrkorn (88), Goetze (42), Egli (27), Harbitz (52), Borst (13), Puhr (100), Hanlon (50), Warren und Gates (138), Schreiner und Wehr (117), Ziegler (149), Huber (59), Watson (139), Engelbart (29), Epstein (30), Grünberger (46), Madlener (76), Walther (135) u.a.), wobei man sich bemüht, sie durch neue, liberalisierte Forderungen zu ersetzen. Als Beispiel hierfür sei Goetze (42) angeführt, der folgende drei Thesen zitiert und für unzutreffend hält: "I. Die Tumoren müssen verschiedene Struktur haben. II. Jeder der Tumoren muß histogenetisch von Mutterboden abzuleiten sein. III. Jeder Tumor muß seine eigenen Metastasen machen." Dagegen heißt es an der betreffenden Stelle auf Seite 908 des Lehrbuches, - welches außerdem zu der Zeit gar nicht mehr von Billroth sondern von Winiwarter (12) geschrieben wurde - im Kleindruck wörtlich, nachdem einige Fälle als Beispiele angeführt wurden: "Wir sind daher berechtigt, die Möglichkeit einer zweifachen Erkrankung zweier, gänzlich verschiedener Localitäten (z.B. Haut des Gesichtes und Schleimhaut des Verdauungstractes) bei einem zur Krebsentwicklung disponirten Individuum auszusprechen. Der Nachweis einer solchen doppelten Erkrankung ist mit vollster Bestimmtheit zu führen, wenn die beiden Carcinome eine verschiedene anatomische Structur zeigen, also das eine ein Epithelcarcinom, das andere ein Gallertkrebs ist. Zuweilen sind sogar von jedem der beiden primären Herde Lymphknoten inficirt worden, und auch in diesen sekundären Infiltraten findet man dann die charakteristische Form desjenigen Carcinoms, von welchem die Infektion ausgegangen war." Wirklich brauchbare Definitionen brachten u.a. Fuchs und Hohlfeld (39) und vorher Cocchi (22), der eine echte Tumormultiplizität anerkennt beim Vorliegen von:

1. verschiedenem histologischen Bau: immer unabhängig entstanden,
2. gleichem histologischen Bau, aber topographisch-anatomischer Trennung und ohne Bestehen einer direkten Metastasenstraße;

keine Multiplizität primär maligner Tumoren beim Vorliegen von:

3. gleichem Reiz auf ein Organ oder Organsystem,
4. gleichem histologischen Bau und bei Bestehen direkter Metastasenstraßen: immer Tochtergeschwülste,
5. Kontakt- und Implantationskrebsen.

Im amerikanischen Schrifttum haben Warren und Gates (138) die Kriterien der Tumormultiplizität großzügiger definiert: Jeder der Tumoren muß ein definitives Bild seiner Malignität bieten. Jeder muß eindeutig ("distinct") sein, und die Wahrscheinlichkeit muß ausgeschlossen sein, daß ein Tumor Metastase des anderen ist.

Die strengsten Forderungen haben wohl Werthamer (141) und vorher Siebke (119) aufgestellt, der darüber klagte, daß einige kasuistische Mitteilungen fraglicher Fälle die endgültige Entscheidung, ob multipel primär oder nicht, nun einfach offen lassen und sich mit der Feststellung des makroskopisch und mikroskopisch Gefundenen begnügen, was zu einer gewissen bedauerlichen Unsicherheit in der ganzen Frage der Häufigkeit und Wahrscheinlichkeit multipel primärer Carcinome überhaupt führe. Diese Unsicherheit glaubt er dadurch einschränken zu können, daß zum mindesten die fraglichen Fälle der Literatur nach ihrer ganzen Art geordnet werden, um so zugleich in den einzelnen Gruppen wenigstens den Umfang des bisher bekannten Materials statistisch erkennen zu lassen. Dabei geht er so weit, sieben Gruppen von Mehrfachcarcinomen völlig auszuschließen, und zwar mehrere Carcinome (oder Carcinomformen)

1. in ein und demselben Organ (Uterus, Kehlkopf, Oesophagus, Haut)
2. im gleichen System (Haut, Magen-Darmkanal, Knochen)
3. in parallelen (korrespondierenden) Organen (beiden Ovarien, Hoden, Nieren oder Nebennieren)
4. in Kombinationen, die erfahrungsgemäß auch bei nicht nachweisbarer Abhängigkeit voneinander doch häufig durcheinander bedingt sind: (Magen - Ovar, Ovar - Darm, Mamma - Magen)

5. in Organen, die in engem oder weitem physiologischen (funktionellen) Zusammenhang stehen (Ovar - Uterus, Mamma - weibliches Genitale - Thyreoidea, die von Hauser zu einem System gerechnet werden)
6. bei Fällen, wo die einzelnen Carcinome gleichzeitig oder allein mit vorausgehenden anderweitigen bodenbereitenden Veränderungen (Schädigungen) in deutlichem Zusammenhang stehen (Dermatitis, Ulcus ventriculi, chemisch-physikalische Einflüsse, experimentell erzeugte Krebse) und schließlich alle Fälle, wo nicht wenigstens zwei reine Carcinome vorliegen, also:
7. in Kombination von einem Carcinom mit anderen malignen oder mit benignen Tumoren.

Anschließend sagt Siebke: "Mit dieser Auslese glaube ich zugleich ausschließlich solche Fälle erfaßt zu haben, deren Multiplizität mit größter Sicherheit angenommen werden kann; daß unter den ausgeschlossenen gleichfalls viele sichere Fälle sind, soll damit nicht bestritten werden." Damit aber ergibt die Auslese nur eine Minimalzahl und die Grenzen zwischen Minimal- und Maximalzahl sind weit gesteckt. Wenn man der Frage der Häufigkeit von primär multiplen malignen Tumoren wirklich näher kommen will, ist es unbedingt wichtig, daß man versucht, alle derartigen Fälle zu erfassen. Siebke gegenüberzustellen als anderes Extrem wäre die Einteilung Epsteins (30) in drei Typen von malignen Tumoren:

1. multizentrische: wenn die beiden bestimmten Tumoren im gleichen Organ auftreten, z.B. multiple Tumoren der Mundhöhle, oder intracanaliculäre Tumoren, Tumoren der Brustdrüse,
2. systematische: wenn sie in anatomisch oder funktionell zusammengehörigen Organen auftraten, z.B. Larynx mit Bronchus, Mamma mit Cervix,
3. zufällige: wenn sie als zufälliges Zusammentreffen in nicht zusammengehörigen Organen auftreten, z.B. Haut mit Larynx.

Das Einbeziehen von zufälligen Typen, wie sie oben definiert sind, in eine Betrachtung über multiple primare maligne Tumo-

ren ist nach Meinung Lipsteins von zweifelhaftem Wert und verdreht jede Analyse.

So wird die Frage, was man als echte primäre multiple Malignome ansehen und evtl. in einer Statistik erfassen will, zuweilen sehr individuell und willkürlich beantwortet.

Auf der einen Seite werden zum Beispiel bilaterale Tumoren paariger Organe mit eingeschlossen (Nehrkorn (88), Hurt u. Broders (61), Schreiner u. Wehr (117), Peller (96), Huber (59), Mider u. Schilling (82), P. Albrecht (1), Krone (71) u.a.; auf der anderen Seite schließt man sie aus (Siebke (119), Müller (86), Harms (53), Burke (19), Desaive (25), Watson (139), Werthamer (141) u.a.). Das gleiche gilt für zwei Tumoren, die im gleichen Organ oder System auftreten, s.o.

Besser wäre es dann wohl, sie gesondert mit anzugeben, etwa in der Art wie bei Jonckheere u. Votquenne (62), Albrecht (1), Desaive (25) u.a.

In seiner Abhandlung über den primären Leberkrebs weist auch Köhn (69) auf Schwierigkeiten hin, die der Aufstellung von Krebsstatistiken entgegenstehen, u.a. auf den "Fehler der kleinen Zahl" oder den "Fehler der Zufallsabweichung von der Grundwahrscheinlichkeit" (Koller (70)). An den "Fehler der kleinen Zahl" muß man auch bei sehr stark von der Norm abweichenden Ergebnissen denken. Die Berechnung mit der χ^2-Methode für einen extremen Fall aus der gleichen Zeit (Harbitz (52) verglichen mit Pietrusky (98), siehe Tab.I) ergibt, daß eine reine Erklärung der Differenz als zufällig kaum möglich ist, denn $P < 0{,}01$. Es läßt sich aber, wo keine diesbezüglichen Angaben darauf hinweisen, nicht ausschliessen, daß Unterschiede in der Art der Einordnung der Fälle mitwirken. Bei gleicher Einordnung könnten daher die Unterschiede zwischen beliebigen Autoren rein zufällig sein, soweit sie nicht durch das Beobachtungsgut ungleich sein müßten, s.u.

Die Arbeit von Burke (19), die auch nur auf verhältnismäßig wenigen Krebssektionen basiert und dabei den höchsten Pro-

zentsatz von Doppelkrebsen aufweist, kann man zu dem oben erwähnten Vergleich nicht heranziehen, da von den 46 Fällen mit Multiplizität mehrere zweifelhafte Fälle abzuziehen wären, wie z.B. Epitheliome, ein Adamantinom, oder die Kombination eines Spongioblastoms mit einem Hämangiom, wovon der Verfasser selbst sagt, daß ein Hämangiom gewöhnlich gutartig sei, aber hier hätte der Sitz des Tumors eine solche Malignität bewirkt, daß man berechtigt gewesen sei, ihn einzubeziehen. Ebenso wie bei Burke enthalten auch die Statistiken von Puhr (100), Peller (96), Wallace (134) u.a. benigne oder zweifelhafte Fälle, so daß man auch dort keinen genauen Prozentsatz der Häufigkeit der primär malignen multiplen Tumoren ermitteln kann.

Weitere Gründe für die sehr großen Schwankungen in den einzelnen Statistiken können darin gesehen werden, daß die Zusammensetzung des Untersuchungsgutes nach Alter, Geschlecht, Art der Kliniken u.a. unterschiedlich ist.

Sehr wesentlich ist der Altersaufbau der untersuchten Personen. Je mehr alte Menschen darunter sind, umso höher wird die Zahl der Doppeltumoren sein. Das wurde auch von anderen Autoren ganz klar erkannt und betont (Hanlon (50), Fuchs und Hohlfeld (39), Egli (27), Bartelheimer u. Maurer (5). Wenn auch das Durchschnittsalter der Patienten mit Mehrfachkrebs oft nicht erheblich über dem Alter der Patienten mit nur einem Krebs liegt - manchmal sogar darunter (Warren u. Gates (138)), so wäre es doch eine Täuschung anzunehmen, daß multiple maligne Tumoren nicht wie Carcinome im allgemeinen mit steigendem Alter zunehmen. Zwar haben auch wir die absolut höchste Zahl von Doppeltumoren in der Altersklasse zwischen 60 - 69 Jahren gefunden, aber bezogen auf die Gesamtzahl der Krebssektionen für jede Altersklasse ergibt sich für die Sezierten über 80 Jahre der relativ höchste Prozentsatz (siehe Tab. VIII). Dabei muß man bedenken, daß die alten Patienten selten und dann auch erst spät in klinische Beobachtung und Behandlung kommen. In wie hohem Maße sich aber Carcinome und damit sicher auch Doppelcarcinome hinter der Totenscheindiagnose "Altersschwäche" verbergen, darauf

haben Roesle (106) und Freudenberg (37) wiederholt hingewiesen.

In diesem Zusammenhang sei auch noch eine alte Behauptung der Kliniker erwähnt, die auch Tullis (130) anführt, daß nämlich maligne Tumoren bei jüngeren Individuen in kürzerer Zeit zum Tode führen als bei älteren, so daß sich bei diesen auch daher eher noch ein zweiter vom ersten unabhängiger Tumor entwickeln konnte. Allerdings kommen dafür bei alten Personen mehr andere Krankheiten dazu.

Es ist weiterhin nicht unerheblich, ob eine Arbeit aus einer Frauenklinik (Grünberger (46), Drescher (26), Huber (59), Schuster (118)), einer Hals-Nasen-Ohrenklinik (Epstein (30)), oder aus einem Krankenhaus stammt, das alle Bereiche einschließt. Geographische Faktoren - z.B. bei einer vorwiegend ländlichen Bevolkerung - können bedeutungsvoll sein, wenn eine Statistik über multiple Malignome zum größten Teil aus Hautkrebsen besteht. Bei Owen (95) entfallen von 143 Doppeltumoren 111 auf die Haut, bei Schreiner u. Wehr ist unter 307 Fällen von multiplen Carcinomen in 216 Fällen einer der malignen Tumoren ein Hautkrebs (u.a. auch Basaliome). Viele Hautkrebse enthalten auch die Arbeiten von Major (78), Ward (136), Hurt u. Broders (61), Pelier (96), Gaudin (40), Stalker (124), Phillips (97), Wallace (134) u.a. Sehr wesentlich ist aber ob die Doppeltumoren in einem pathologischen Institut durch Autopsiebefunde oder nur auf Grund klinischer Beobachtung diagnostiziert wurden. In der Tabelle I wurde dieses ausdrücklich vermerkt. Vornehmlich amerikanische Autoren brachten Statistiken über Mehrfachkrebse, die nur durch die Anamnese, das klinische Bild und nachgehende Beobachtungen gewonnen waren. Hurt und Broders (61) schrieben dazu, daß Arbeiten, die auf Sektionsergebnissen basieren, nicht die Tatsache mit im Betracht ziehen, daß Personen, die an einem Tumor sterben, vielleicht von einem früheren eindeutig malignen Tumor genesen sind. Es sei außerdem anzunehmen, daß viele kleine Neubildungen, so wie frühe Hautepitheliome oder einige kleine Gewächse in den Organen, welche gewohnlich bei der Sektion nicht untersucht werden, der Aufmerksamkeit

entgingen, wenn sich das Interesse des Untersuchers auf die inneren Organe konzentriere. Dem ist entgegenzuhalten, daß dem Pathologen bis auf wenige Ausnahmen immer die Hauptdaten der Krankengeschichte des zu Sezierenden über Anamnese, Status zur Zeit der Aufnahme und klinischen Verlauf vorliegen, so daß ein früher operierter oder bestrahlter Krebs oder eine möglicherweise bestehende Zweiterkrankung nicht übersehen zu werden braucht. Wie oft vielmehr Doppelkrebse erst als Zufallsbefund bei der Sektion entdeckt wurden, zeigen die Arbeiten von Tullis (130), Kyrle (72), Huber (59), Hanlon (50), bei dem z.B. von 18 Fällen mit Mehrfachkrebs nur 2 als solche klinisch diagnostiziert waren. Bei Cocchi (22) waren von 12 Fällen mit echten multiplen malignen Primärgeschwülsten 8 ein Zufallsbefund bei der Sektion. Hellendall (55) schließlich schreibt, daß eine richtige Diagnose der multiplen Carcinome zu Lebzeiten in 4 von 21 synchronen und in 5 von 9 metachronen Fällen gestellt worden war.

Umso mehr ist man verwundert, daß der durch klinische Beobachtung gefundene Prozentsatz der Mehrfachkrebse im Durchschnitt höher liegt als der autoptisch gesicherte. Darum kann der Meinung Freudenbergs (37) beigetreten werden, daß es bei intra vitam diagnostizierten Mehrfachtumoren kaum jemals ohne Sektion möglich sein wird, zu unterscheiden, ob es sich um einen Primärtumor mit Metastasen handelt oder um zwei Primärtumoren, was doch selbst mit allen Hilfsmitteln der pathologischen Diagnostik bei der Obduktion auch nicht immer möglich ist. Die Pathologie allein also kann mit größtmöglicher Sicherheit erkennen, in welchem Anteil aller Verstorbenen mit malignen Tumoren multiple Primärtumoren bestanden.

In dieser Arbeit wird daher nur über Doppeltumoren berichtet, die auf Grund des Sektionsbefundes mit genauer histologischer Diagnose unter Hinzuziehung der Krankengeschichte des Verstorbenen mit Angaben über früher durchgemachte und evtl. erfolgreich operierte oder bestrahlte Krebserkrankungen diagnostiziert wurden.

Tabelle I

Autor	Jahr	Ort	ges. Sekt.	aut.od. klin.	Ma- lign.	mult. mal.	%
Feilchenfeld (33)	1901	Berlin	5022	aut.	507	10	2,0
Riechelmann (104)	1902	Berlin	7790	aut.	711	2	0,3
Redlich (102)	1903	Berlin	5002	aut.	496	2	0,4
Egli (27)	1914	Basel	4765	aut.	657	20	3,0
Harbitz (52)	1916	Kristiania	3613	aut.	524	16	3,1
Pietrusky (98)	1921	Breslau	4300	aut.	381	1	0,3
Owen (95)	1921	Chicago	----	klin.	3000	143	4,7
Rau (101)	1922	Dresden	10393	aut.	1273	21	1,7
Medwedjew (80)	1924	Odessa	4638	aut.	470	20	4,3
Neprjachin (89)	1926	Kasan	6048	aut.	731	5	0,7
Ophüls (93)	1926	Stanford	3000	aut.	512	15	2,9
Junghanns (63)	1929	Dresden	36408	aut.	4192	19	0,5
Brandt und Jekabson (15)	1930	Riga	14893	aut.	2083	11	0,5
Müller (86)	1930	Hamburg	5012	aut.	1121	18	1,7
Harms (53)	1930	Kiel	3162	aut.	476	6	1,3
Orr (94)	1930	London	7207	aut.	1046	7	0,6
Ward (136)	1930	London	----	klin.	1773	94	5,3
Bilello und Montanini (10)	1931	Mailand	4342	aut.	726	6	0,8
Hanlon (50)	1931	Rochester	3000	aut.	950	18	1,9
Goriainowa u. Schabad (43)	1931	Leningrad	6652	aut.	1238	23	1,9
Warren und Gates (138)	1932	Harvard	----	aut.	1078	40	3,7
Hurt und Broders (61)	1933	Rochester	----	klin.	2124	71	3,3
Luna (75)	1933	Harvard	----	klin.	1548	62	4,0
Schreiner und Wehr (117)	1934	Buffalo	----	klin.	11212	307	2,7
Bugher (18)	1934	Michigan	4394	aut.	983	30	3,1
Austin (3)	1938	Cincinnati	8124	aut.	887	24	2,7
Burke (19)	1936	Wisconsin	2033	aut.	583	46	7,8
Kirshbaum u. Shively (68)	1938	Chicago	10870	aut.	1411	25	1,8
Hilgert (56)	1939	Rostock	7810	aut.	1257	28	2,2

Fortsetzung:

Stalker u.a. (124)	1939	Rochester	----	klin.	2500	113	4,5
Peller (96)	1941	New York	----	klin.	5876	270	4,6
Cocchi (22)	1941	Zürich	----	aut.	373	12	3,2
Gaudin (40)	1941	Neuseeland	----	klin.	4610	256	5,5
Tullis (130)	1941	New York	6836	aut.	1044	21	2,0
Ziegler (149)	1942	Wien	----	klin.	2560	23	0,9
Hellendall (55)	1943	New York	----	aut.	685	30	4,3
Warren u. Ehrenreich (137)	1944	Harvard	----	klin.	2829	194	6,8
Phillips u. Shirey (97)	1947	Texas	----	klin.	7104	417	5,1
Spain (122)	1949	New York	5000	aut.	690	22	3,2
Kyrle (72)	1949	Wien	----	----	----	326	2,0
Grünberger (46)	1950	Wien	----	klin.	1208	30	2,5
Springorum (123)	1950	Breslau	----	klin.	4920	54	1,1
Drescher (26)	1950	Tübingen	----	klin.	2996	35	1,2
Cahan (20)	1950	New York	----	klin.	1493	25	1,6
v.Karger (64)	1951	Kiel	8202	aut.	1518	14	0,9
Huber (59)	1951	Kiel	----	a.u.k.	4078	199	4,8
Zylmann (150)	1952	Hamburg	14822	aut.	3387	34	0,9
Albrecht (1)	1952	Basel	31630	aut.	6188	203	3,3
Mider und Schilling (82)	1952	Rochester	----	klin.	3996	179	4,5
Watson (139)	1953	Saskatchewan	---	klin.	16626	538	3,2
Desaive (25)	1955	Liège	----	a.u.k.	12953	308	2,4
Schuster (118)	1956	München	----	klin.	2189	26	1,2
Wallace (134)	1957	London	----	klin.	3006	134	4,5
Moertel und Bargen (85)	1957	Rochester	----	klin.	1835	40	2,2
Moertel und Bargen (84)	1958	Rochester	----	klin.	6012	261	4,3
Epstein (30)	1959	London	----	klin.	815	47	5,8
Graham und Smith (44)	1960	Indianapolis	9145	aut.	1501	30	2,0
Cameron (21)	1961	Glasgow	3771	aut.	924	45	4,9

Kasuistik

Die Untersuchungen basieren auf dem Sektionsmaterial des pathologisch-anatomischen Institutes des Städt. Krankenhauses Westend der Freien Universitat Berlin. Vom 1. Januar 1955 bis zum 31. Dezember 1961 kamen 7871 Sterbefälle zur Sektion. Alle in dieser Zeit gefundenen 2198 Fälle mit malignen Tumoren und Systemerkrankungen (= 27,9%) wurden nach dem Geschlecht, nach dem Sitz und in Altersdezennien eingeteilt. Die hierunter gefundenen 41 Fälle mit echten primär-multiplen Malignomen (= 1,87%) werden in Tab. IV einzeln aufgeführt.

Die Tab. II und III zeigen die Verteilung der Krebse nach dem Sitz und nach Altersklassen. Dabei geben die vertikalen Spalten den Sitz des Tumors an.

Die römischen Ziffern bedeuten:

I. Verdauungstrakt: Mundhohle, Rachen, Oesophagus, Magen, Duodenum bis Sigmoid (einschl. Pap. Vateri) und Rectum

II. Leber, Gallenwege, Gallenblase, Pankreas und Peritoneum

III. Oberer Respirationstrakt: Naseneingang bis Larynx, Kieferhöhle, Oberkiefer, Mittelohr, Trachea

IV. Bronchien, Lunge, Pleura, Mediastinum

V. Weibliches Genitale: Mamma, Vulva bis Uterus, Tuben und Ovarien

VI. Männliches Genitale: Samenblase, Prostata, Testes

VII. Harnorgane: Niere bis Harnröhre

VIII. Haut, Gehörgang, Auge, Knochen, Skelettmuskulatur, Herz und Herzbeutel, peripheres und vegetatives Nervensystem, endokrine Drüsen.

IX. Bösartige Hirntumoren

X. Blut- und lymphatisches System.

Als Hautkrebse haben wir nur die wirklich eindeutig malignen Melanoblastome gezählt, da wir der Meinung sind, daß man die anderen Tumoren der Haut -besonders das Basaliom- nicht

gleichwertig neben ein Bronchialcarcinom oder Magencarcinom setzen kann.

Bei den bösartigen Hirntumoren wurde die biologische Wertigkeit nach Magun und Seitz (77) zugrunde gelegt. Danach gelten als

1. gutartige Blastoma:
a) Spongioblastom des Kleinhirns u.d. Fasc. opticus
b) Plexuspapillom
c) Neurinom
d) Craniopharyngeom
e) Hypophysenadenom
f) Meningeom
g) Angioblastom
h) Fibrom, Lipom, Chondrom
i) Epidermoid - Dermoid
j) Teratom - Teratoid

2. bedingt gutartige Blastome: (differenziert)
a) Spongioblastom (soweit nicht unter 1)
b) Oligodendrogliom
c) Astrocytom
d) Ependymom
e) Pinealom
f) Gangliocytom

3. bösartige Blastome:
a) Medulloblastom (undifferenziert) } metastasieren nicht in
b) Glioblastom (anaplastisch) } andere Körperorgane
c) Sarkom
d) Blastommetastasen

Die Hämoblastome und Hämoblastosen haben wir als neoplastische Blutkrankheiten in die Krebsstatistik einbezogen. Dieses ist heute selbstverständlich, obwohl noch vor einigen Jahren die Zuordnung der Mehrzahl der Hämoblastosen, insbesondere der Leukämien, zu den neoplastischen Krankheiten offenstand. Als schon für alle Organe und Gewebe des menschlichen Organismus eine maligne Tumorform längst bekannt war, lehnte noch die klassische Hämatologie einen Krebs des Blutes ab und faßte die Leukämien als reaktive Systemerkrankungen und Hyperplasien auf. Heute haben sich fast alle Hämotologen zur Tumorauffassung der Leukämien bekannt. Die hämatopoetischen Zellen können auf die Zufuhr cancerogener Noxen mit der gleichen Entartungsbereitschaft mit Leukämie antworten wie die Epithelzellen mit Carcinom und die Bindegewebszellen mit

Sarkom (Stich (5)). Bei der Lymphogranulomatose dagegen ist die nosologische Stellung bis heute ungeklärt, und es stehen sich zwei Meinungen gegenüber: auf der einen Seite finden wir jene Forscher, die sie den entzündlichen Granulomen zurechnen (Sternberg (126), Schilling (111), Videbaek (131), Fresen (36), Rüttner (109), Nicod (90), Maßhoff (79) u.a.); auf der anderen Seite stehen die Anhänger der Tumor- oder Blastomtheorie (Yamasaki (148), Hueck (60), Holler (58), Tischendorf (129), Willis, (143), Köhn (69) u.a.).

Demgegenüber vertritt Begemann (9) aufgrund seiner Immunisierungsversuche an Lymphknoten eine mehr funktionelle Theorie der Lymphogranulomatoseentstehung, die vielleicht eine Brücke zur infektiösen Theorie schlägt.

In dieser Arbeit wurde die Lymphogranulomatose wegen ihrer umstrittenen Stellung nicht zu den Krebsen gezählt.

Was die Häufigkeit der Kombination von Malignom und Hämoblastose angeht, so haben Förster und Reimer (35) aus dem Material der II. Med. Klinik Wien unter 519 Fällen von hämatopoetischen Systemerkrankungen 16 mit einer Doppelerkrankung gefunden, was mit 3,1 % der Koinzidenz von Doppelblastomen im allgemeinen entspricht.

Tabelle II

1955

Geschlecht und Alter in Jahren	Tumorgruppen I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	zus.
Männer:											
bis 49	6	0	0	5	0	0	2	0	4	0	17
50 - 59	10	8	3	22	0	3	6	0	2	0	54
60 - 69	15	3	2	24	0	4	7	2	1	1	59
70 - 79	12	3	2	14	0	9	3	1	0	0	44
80 und mehr	2	0	0	0	0	4	1	0	0	0	7
zusammen	45	14	7	65	0	20	19	3	7	1	181
davon Doppeltumoren											4
Dreifachtumoren											1
Frauen:											
bis 49	2	2	1	1	15	0	1	2	0	1	25
50 - 59	5	0	1	3	9	0	3	1	4	0	26
60 - 69	14	4	0	2	9	0	6	1	2	1	39
70 - 79	13	4	0	2	7	0	3	1	0	0	30
80 und mehr	8	1	0	0	3	0	2	0	0	0	14
zusammen	42	11	2	8	43	0	15	5	6	2	134
davon Doppeltumoren											1
Dreifachtumoren											1

1956

Männer:											
bis 49	1	3	0	5	0	1	0	1	1	0	12
50 - 59	5	2	1	14	0	1	0	1	1	0	25
60 - 69	7	7	3	16	0	2	6	0	0	1	42
70 - 79	17	6	3	12	0	4	0	2	0	0	44
80 und mehr	6	2	0	2	0	5	1	0	0	0	16
zusammen	36	20	7	49	0	13	7	5	1	1	139
davon Doppeltumoren											3
Dreifachtumoren											0
Frauen:											
bis 49	2	0	1	1	9	0	1	0	0	2	16
50 - 59	7	2	0	3	13	0	3	0	0	1	29
60 - 69	9	5	0	4	19	0	2	1	0	0	40
70 - 79	11	6	0	1	9	0	2	1	0	0	30
80 und mehr	4	2	0	0	1	0	1	1	0	0	9
zusammen	33	15	1	9	51	0	9	3	0	3	124
davon Doppeltumoren											4
Dreifachtumoren											0

Fortsetzung: 1957

Geschlecht und Alter in Jahren	Tumorgruppen I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	zus.
Männer:											
bis 49	0	2	1	5	0	1	0	2	0	4	15
50 - 59	5	2	4	15	0	0	6	0	1	1	34
60 - 69	11	4	6	18	0	1	4	1	1	3	49
70 - 79	8	2	0	6	0	3	1	2	0	0	22
80 und mehr	8	2	0	2	0	0	1	0	0	0	13
zusammen	32	12	11	46	0	5	12	5	2	8	133
davon Doppeltumoren											2
Dreifachtumoren											0
Frauen:											
bis 49	5	0	0	0	9	0	0	1	1	0	16
50 - 59	4	5	0	1	10	0	3	0	0	0	23
60 - 69	10	4	0	3	8	0	1	0	1	2	29
70 - 79	9	5	1	1	3	0	2	4	0	0	25
80 und mehr	6	5	0	1	3	0	0	1	0	0	16
zusammen	34	19	1	6	33	0	6	6	2	2	109
davon Doppeltumoren											2
Dreifachtumoren											0

1958

Männer:											
bis 49	5	1	0	4	0	1	0	1	1	1	14
50 - 59	18	3	2	23	0	2	2	1	3	3	57
60 - 69	12	3	6	16	0	5	4	2	0	1	49
70 - 79	13	4	4	8	0	4	3	2	0	1	39
80 und mehr	6	0	1	0	0	0	1	1	0	0	9
zusammen	54	11	13	51	0	12	10	7	4	6	168
davon Doppeltumoren											1
Dreifachtumoren											0
Frauen:											
bis 49	2	1	0	3	11	0	0	1	1	0	19
50 - 59	3	1	0	1	19	0	2	3	0	1	30
60 - 69	9	6	1	3	13	0	4	1	0	2	39
70 - 79	8	2	0	2	5	0	2	0	0	1	20
80 und mehr	12	1	1	0	1	0	1	0	0	0	16
zusammen	34	11	2	9	49	0	9	5	1	4	124
davon Doppeltumoren											2
Dreifachtumoren											0

Fortsetzung:

Geschlecht und Alter in Jahren	Tumorgruppen I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	zus.
1959											
Männer:											
bis 49	2	1	0	6	0	1	0	2	1	4	17
50 - 59	8	0	0	20	0	2	3	0	0	5	38
60 - 69	11	4	3	15	0	7	5	2	0	4	51
70 - 79	13	3	6	17	0	2	1	1	0	4	47
80 und mehr	7	1	1	0	0	3	3	0	0	0	15
zusammen	41	9	10	58	0	15	12	5	1	17	168
davon Doppeltumoren											3
Dreifachtumoren											1
Frauen:											
bis 49	0	0	0	4	13	0	0	3	5	3	28
50 - 59	8	3	1	3	18	0	0	1	4	3	41
60 - 69	14	7	3	2	8	0	4	1	0	4	43
70 - 79	12	5	0	1	4	0	1	6	0	4	33
80 und mehr	4	3	0	1	4	0	1	1	0	0	14
zusammen	38	18	4	11	47	0	6	12	9	14	159
davon Doppeltumoren											3
Dreifachtumoren											0
1960											
Männer:											
bis 49	4	2	2	1	0	0	0	3	5	7	24
50 - 59	5	5	2	24	0	0	9	3	5	5	58
60 - 69	21	5	3	33	0	5	9	0	1	5	82
70 - 79	17	4	0	7	0	4	4	0	0	6	42
80 und mehr	9	0	0	0	0	4	0	0	0	0	13
zusammen	56	16	7	65	0	13	22	6	11	23	219
davon Doppeltumoren											2
Dreifachtumoren											0
Frauen:											
bis 49	6	0	0	1	14	0	3	3	8	6	41
50 - 59	3	3	1	9	12	0	0	0	2	2	32
60 - 69	9	4	0	5	19	0	0	1	0	6	44
70 - 79	6	4	1	2	8	0	3	2	0	3	29
80 und mehr	10	2	0	0	1	0	2	0	0	0	15
zusammen	34	13	2	17	54	0	8	6	10	17	161
davon Doppeltumoren											2
Dreifachtumoren											0

Fortsetzung: 1961

Geschlecht und Alter in Jahren	Tumorgruppen I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	zus.
Männer:											
bis 49	5	1	0	4	0	1	1	1	0	4	17
50 - 59	12	2	0	27	0	1	4	3	4	9	62
60 - 69	18	6	3	31	0	1	7	1	1	7	75
70 - 79	12	3	5	7	0	6	6	1	0	4	44
80 und mehr	6	0	1	1	0	3	0	0	0	2	13
zusammen	53	12	9	70	0	12	18	6	5	26	211
davon Doppeltumoren											4
Dreifachtumoren											0
Frauen:											
bis 49	2	1	0	3	11	0	1	2	4	5	29
50 - 59	5	6	1	4	10	0	2	2	3	3	36
60 - 69	8	7	2	2	18	0	5	1	2	9	54
70 - 79	13	3	0	3	11	0	2	1	0	6	39
80 und mehr	1	2	0	0	2	0	1	3	0	1	10
zusammen	29	19	3	12	52	0	11	9	9	24	168
davon Doppeltumoren											5
Dreifachtumoren											0

Tabelle III

Alter in Jahren	Summentabelle für alle 7 Jahre I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	zus.
Männer:											
bis 49	23	10	3	30	0	5	3	10	12	20	116
50 - 59	63	22	12	145	0	9	30	9	15	23	328
60 - 69	95	32	26	153	0	25	42	8	4	22	407
70 - 79	92	25	20	71	0	32	18	9	0	15	282
80 und mehr	44	5	3	5	0	19	7	1	0	2	86
zusammen	317	94	64	404	0	90	100	37	31	82	1219
davon Doppeltumoren											19
Dreifachtumoren											2
Frauen:											
bis 49	19	4	2	13	82	0	6	12	19	17	174
50 - 59	35	20	4	24	91	0	13	7	13	10	217
60 - 69	73	37	6	21	94	0	22	6	5	24	288
70 - 79	72	29	2	12	47	0	15	15	0	14	206
80 und mehr	45	16	1	2	15	0	8	6	0	1	94
zusammen	244	106	15	72	329	0	64	46	37	66	979
davon Doppeltumoren											19
Dreifachtumoren											1

Tabelle IV

Aus den Sektionsprotokollen ermittelte Fälle von primär multiplen malignen Tumoren mit Angabe des Alters und Geschlechtes. Soweit es zu ermitteln war, ist auch vermerkt, wann die einzelnen Tumoren auftraten.

1.	69/55	M	54 J.	1943	Carcinom des Colon transversum
				1955	Ulcuscarcinom des Magens
2.	334/55	M	58 J.	1945	Kehlkopfcarcinom
				1955	Bronchialcarcinom
3.	754/55	M	61 J.	1955	Cardiacarcinom und Harnblasencarcinom
4.	980/55	M	71 J.	1955	Kehlkopfcarcinom und leukämische Lymphadenose
5.	1151/55	M	77 J.	1943	Darmcarcinom
				1955	Bronchialcarcinom und Hypernephrom
6.	514/55	F	74 J.	1955	Magencarcinom und Rectumcarcinom
7.	601/55	F	72 J.	1952	Mammacarcinom links
				1954	Mammacarcinom rechts und Tonsillencarcinom
8.	268/56	M	67 J.	1955	Bronchialcarcinom (Plattenepith.)
				1956	Adenocarcinom der Samenblasen
9.	299/56	M	72 J.	1956	Rectumcarcinom (papillär-polyposes Adenocarcinom) und kleinzelliges Carcinom der Gallenblase
10.	344/56	M	77 J.	1955	Gallertkrebs des Colon sigmoideum
				1956	Hypernephrom
11.	162/56	F	61 J.	1942	Corpuscarcinom des Uterus
				1955	Bronchialcarcinom
12.	632/56	F	88 J.	1956	Magencarcinom und Nierenbeckenschleimhautcarcinom
13.	905/56	F	67 J.	1956	Bronchialcarcinom und Gallenblasencarcinom

Fortsetzung:

14.	1118/56	F	62 J.	1955	Adenocarcinom d. Colon sigm. und endocystisch wachsendes Carcinom des rechten Ovars
15.	368/57	M	81 J.	1957	Adenocarcinom der Cardia und Prostatacarcinom
16.	714/57	M	81 J.	1957	Plattenepithelcarcinom des mittleren Ösophagusdrittels und verschleimendes Adenocarcinom des Magens
17.	863/57	F	68 J.	1943 1944	Uteruscarcinom (Exstirpation) Mammacarcinom links (Ablatio)
18.	1038/57	F	66 J.	1931 1957	Mammacarcinom links Ovarialcarcinom rechts
19.	870/58	M	82 J.	1958	Rectumcarcinom und Prostatacarcinom
20.	614/58	F	67 J.	1958	Adenocarcinom des Rectums und Gallertcarcinom des Ovars
21.	784/58	F	61 J.	früher 1957	Uteruscarcinom Lebercarcinom
22.	31/59	M	69 J.	1958 1959	Prostatacarcinom (mit Honvan und Progynon behandelt) Mammacarcinom rechts
23.	276/59	M	82 J.	1959	Adenocarcinom des Colon ascend. und Adenocarcinom des Colon transv. und hepatocelluläres Lebercarcinom
24.	680/59	M	57 J.	1959	Magencarcinom und Coloncarcinom
25.	691/59	M	66 J.	1958 1959	Prostatacarcinom hypernephroider Tumor der rechten Niere
26.	344/59	F	79 J.	1959	Gallenblasencarcinom und Portiocarcinom
27.	460/59	F	75 J.	1959	Ösophaguscarcinom und Hypernephrom der rechten Niere

Fortsetzung:

28.	890/59	F	55 J.	1956	Mammacarcinom rechts
				1959	Uteruscarcinom
29.	548/60	M	59 J.	1960	Bronchialcarcinom und hypernephroides Carcinom
30.	961/60	M	64 J.	1960	Coecumcarcinom und Carcinom der Flexura hepatica
31.	441/60	F	68 J.	1960	Zylinderzellencarcinom des Ovars und polymorphzelliges retroperitoneales Sarkom
32.	787/60	F	88 J.	1960	Plattenepithelcarcinom des Ösophagus und scirrhöses Adenocarcinom der Gallenblase
33.	126/61	M	61 J.	1960	Kehlkopfcarcinom
				1961	Magencarcinom
34.	668/61	M	74 J.	1959	Prostatacarcinom
				1961	akute Leukose
35.	776/61	M	68 J.	1956	Rectumcarcinom
				1961	Magencarcinom
36.	785/61	M	72 J.	1959	myeloische Leukämie
				1960	Bronchialcarcinom
37.	11/61	F	41 J.	1960	Glioblastoma multiforme und Magencarcinom
38.	107/61	F	41 J.	1957	Mammacarcinom links
				1960	Bronchialcarcinom
39.	400/61	F	63 J.	1944	Mammacarcinom beiderseits
				1960	Ovarialcarcinom
40.	648/61	F	61 J.	1958	Mikroparamyeloblastenleukose
				1961	scirrhöses Mammacarcinom links
41.	1049/61	F	61 J.	1958	Adenocarcinom d. linken Mamma (Röntgen-Bestrahlung u.E-39)
				1961	hyperplastische Leukose

Die Tabellen V und VI zeigen die einzelnen Kombinationen der primär multiplen malignen Geschwülste untereinander in jeder Altersklasse und in Tabelle VI insgesamt für alle Altersklassen nur nach Geschlechtern getrennt. Da eine Einteilung in simultane und sukzedane (Ziegler (149), Moertel und Bargen (84), Fuchs und Hohlfeld (39)) oder in synchron (gleichzeitig) und metachron (mit einer Zwischenzeit von mehr als 6 Monaten) aufgetretene Tumoren (Müller (86), Peller (96), Hellendall (55), Cahan (20)), die nach Epstein (30) überhaupt ohne wirklichen Nutzen ist, in sehr vielen Fällen gar nicht exakt moglich ist, wurde hier auch darauf verzichtet. Die Anamnese, klinische Untersuchungsbefunde, Röntgenbefunde und schließlich - auf dem Sektionstisch - die Größe des Tumors und das Ausmaß seiner Metastasierung sagen nichts über sein Alter aus (v. Karger (64)).

Zur Erklärung der romischen Ziffern siehe S. 13.

Tabelle V

	zusammen
Männer bis 49 Jahre alt:	0

Frauen bis 49 Jahre alt:

	Kombinationen										
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	zusammen
I									1		1
II											0
III											0
IV					1						1
V											0
VI											0
VII											0
VIII											0
IX											0
X											0
zusammen:											2

Fortsetzung:

Männer (50 - 59 J.)

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	zusammen
I	2										2
II											0
III				1							1
IV							1				1
V											0
VI											0
VII											0
VIII											0
IX											0
X											0
zusammen:											4

Frauen (50 - 59 J.)

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	zusammen
I											0
II											0
III											0
IV											0
V					1						1
VI											0
VII											0
VIII											0
IX											0
X											0
zusammen:											1

Männer (60 - 69 J.)

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	zusammen
I	2		1				1				4
II											0
III											0
IV						1					1
V						1					1
VI							1				1
VII											0
VIII											0
IX											0
X											0
zusammen											7

Fortsetzung:

Frauen (60 - 69 J.)

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	zusammen
I					2						2
II				1	1						2
III											0
IV					1						1
V					3			1		2	6
VI											0
VII											0
VIII											0
IX											0
X											0
zusammen											11

Männer (70 - 79 J.)

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	zusammen
I		1		1			1				3
II											0
III										1	1
IV										1	1
V											0
VI										1	1
VII											0
VIII											0
IX											0
X											0
zusammen											6

Frauen (70 - 79 J.)

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	zusammen
I	1				1		1				3
II					1						1
III											0
IV											0
V											0
VI											0
VII											0
VIII											0
IX											0
X											0
zusammen											4

Fortsetzung:

Männer (80 und mehr J.)

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	zusammen
I	1	1				2					4
II											0
III											0
IV											0
V											0
VI											0
VII											0
VIII											0
IX											0
X											0
zusammen:											4

Frauen (80 und mehr J.)

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	zusammen
I		1					1				2
II											0
III											0
IV											0
V											0
VI											0
VII											0
VIII											0
IX											0
X											0
zusammen											2

Tabelle VI

Summentabelle für alle 5 Altersgruppen: Männer:

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	zusammen
I	5	2	1	1		2	2				13
II											0
III				1						1	2
IV						1	1			1	3
V						1					1
VI							1			1	2
VII											0
VIII											0
IX											0
X											0
zusammen											21

Fortsetzung:

Summentabelle für alle 5 Altersgruppen: Frauen:

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	zusammen
I	1	1			3		2		1		8
II				1	2						3
III											0
IV					2						2
V					4			1		2	7
VI											0
VII											0
VIII											0
IX											0
X											0
zusammen:											20

Es ergibt sich nun die Frage, welcher Art die kausalen Beziehungen sind, die bei der Entstehung bzw. Nichtentstehung multipler Primärtumoren mitwirken. Dabei ist zu prüfen, ob solche multiple Tumoren sich gegenseitig fördernd oder hemmend beeinflussen oder ob sie völlig unabhängig voneinander sind. Im Falle einer solchen Unabhängigkeit müßte bei Personen, die schon an einem Tumor erkrankt sind, während der von der Erkrankung bis zum Tode verfließenden Zeit in so viel Fällen ein von dem ersten Tumor unabhängiger neuer auftreten, wie es bei bis dahin gesunden Personen des betreffenden Alters und Geschlechts während der gleichen Zeitspanne zu erwarten wäre. Ergäbe sich eine in signifikantem Ausmaße höhere Frequenz von zwei Primärtumoren beim gleichen Individuum, dann würde dies auf eine kausale Verknüpfung hinweisen, vielleicht in dem Sinne, daß bei bestimmten Personen eine Tumordisposition bestünde. Ergäbe sich umgekehrt eine auffällig niedrigere Zahl von multiplen Primärtumoren, als es nach der Wahrscheinlichkeitsberechnung zu erwarten wäre, so müßte man eine hemmende oder immunisierende Wirkung eines malignen Tumors auf den sonst folgenden annehmen.

Bei der Durchsicht der Literatur finden wir Verfechter aller drei Theorien. Jede dieser Theorien wurde auch von einigen

Autoren mit mehr oder weniger komplizierten Wahrscheinlichkeitsberechnungen untermauert.

Die wenigsten Anhänger hat wohl die Richtung, die eine hemmende Wirkung eines Tumors auf die Entwicklung eines zweiten annimmt (Winiwarter (145), Siebke (119), Murray (87), Fried (38), Boyd (14), Cordua (23)), obwohl sie anscheinend die älteste ist und die einzige, die eine Unterstützung durch die experimentelle Forschung aufweisen kann.

Murray (87) machte 1927 interessante Entdeckungen beim künstlich erzeugten Krebs der Mäuse, der ja bekanntlich durch Teerpinselungen relativ leicht hervorgerufen werden kann. Er bestrich nun eine kleine Hautstelle der Mäuse solange mit Teer, bis sich ein Carcinom entwickelte, dann entfernte er den Tumor vollkommen operativ und begann daraufhin an einer anderen, unveränderten Hautstelle mit neuen Pinselungen. Man sollte meinen, daß durch die gleiche Anzahl von Teeranstrichen ein frisches Carcinom erzeugt werden könnte oder daß eher eine kürzere Behandlung ausreichen würde. Das Ergebnis zeigte aber eine stark vermehrte Resistenz der Tiere, bei denen es lediglich zu mikroskopisch kleinen hypertrophischen Veränderungen gekommen war. Die gleiche auffallende Indifferenz gegenüber Teeranstrichen stellte er bei Mäusen fest, bei denen ein spontan entstandener Brustkrebs operativ entfernt worden war. Murray glaubte deshalb an einen immunisierenden Effekt eines Carcinoms auf ein später folgendes in Analogie zu den spezifischen Infektionskrankheiten. Auch die Möglichkeit, daß der Vorgang einer Vaccination mit allergischer Reaktion entspricht, wird wegen einiger eigenartiger Phänomene, die die Tiere zeigen, erwogen.

Bestärkt sah sich Murray in seiner Ansicht über hemmende Mechanismen auch durch seine Beobachtung über das häufigere Vorkommen von Mamma-Carcinom in England gegenüber Holland, welches durch ein häufigeres Vorkommen von Carcinomen des Verdauungstraktes bei den holländischen Frauen wieder ausgeglichen wurde, so daß letztlich in beiden Ländern die gleiche Gesamtmortalität an Krebs resultierte.

Tierversuche mit teils ähnlichen teils anderen erstaunlichen Ergebnissen hatten auch schon früher Gaylord, Clowes, Baeslack (41), Michaelis (81), Ehrlich (28) und Slye (117) unternommen, auf die auch Ewing (32) in seinem Kapitel über erworbene Resistenz hinweist.

Peller (96), der die gleiche Theorie vertritt, kam auf anderem Wege zu dieser Auffassung. Er verglich die Ergebnisse seiner Wahrscheinlichkeitsberechnung für Doppelkrebse mit den von ihm beobachteten metachron aufgetretenen Tumoren, wobei beispielsweise unter 2917 beobachteten männlichen Krebspatienten die gefundene Zahl von Überlebenden eines früheren Krebses nur 1/9 bis 1/8 der erwarteten betrug. Er leitet daraus die These ab, daß ein überstandener Krebs den Organismus vor einem zweiten bösartigen Tumor schützt. Hätte Peller allerdings die Gesamtzahl seiner beobachteten multiplen Krebse mit den errechneten verglichen - also auch die synchron aufgetretenen - so wäre das Ergebnis anders ausgefallen, denn zu den 40 Personen, die an metachronen multiplen Tumoren litten, kämen dann noch 232 Patienten, die gleichzeitig zwei primäre Malignome aufwiesen.

Im Gegensatz zu Pellers Theorie steht die Vermutung vieler amerikanischer, aber auch europäischer Autoren, daß nämlich für Patienten, deren erster Krebs erfolgreich behandelt wurde, ein erhöhtes Risiko bestünde, an einem zweiten, unabhängig vom ersten entstandenen, malignen Tumor zu erkranken.

Hurt und Broders (61), Eugher (18), Schreiner und Wehr (117), Austin (3), Tullis (130), Slaughter (120), Guleke (47), Phillips (97) u.a. Auch hier gibt es von zahlreichen Autoren vorgenommene Vergleiche der rein nach der Wahrscheinlichkeit zu erwartenden Fälle von Mehrfachkrebs mit den tatsächlich beobachteten, die diesen Verdacht zu bestätigen scheinen. Warren und Gates (138), Desalve (25)). Die Art der Berechnung ist überall ähnlich, indem meist von der allgemeinen Mortalitätsstatistik für Krebs ausgegangen wird und dann eventuell für jede Altersklasse oder - weniger exakt - nur nach Geschlechtern getrennt die erwartungsmäßige Zahl von Doppelerkrankungen ermittelt wird.

Cocchi (22) fand eine signifikant höhere Anzahl von multiplen Malignomen gegenüber den erwarteten allerdings nur in der Altersklasse von 40 bis 60 Jahren, was als Disposition gedeutet wird. Bei den jüngeren und älteren Patienten dagegen war die beobachtete Zahl geringer, einerseits - nach Cocchi - wohl wegen der geringen Anzahl jugendlicher Carcinomträger, andererseits, weil die schon betagten Individuen vielleicht vorher sterben, bevor sie an einem zweiten Tumor erkranken, oder aber auch, weil der herabgesetzte Stoffwechsel gerade für die langsame Entwicklung eines Tumors ausreichte (siehe auch Aschner (2) und Fried (38).

Auf das bevorzugte Auftreten von multiplen malignen Tumoren im gleichen Organ oder System über die erwartungsmäßige Zahl hinaus weisen u.a. folgende Autoren hin:

Kilgore (67), bereits 1921 für die Mammacarcinome,
Lund (75) für multiplen Krebs der Wangenschleimhaut,
Schinz (113) für Doppeltumoren in demselben Hohlorgan oder in symmetrischen Organen,
Huber (59) für gewisse, systemzugehörige Genitalabschnitte,
Mider und Schilling (82) für multiple Brust- und Dickdarmkrebse.

Sie bestätigen damit die Ansichten von Hurt und Broders (61), Slaughter (120), Watson (139), Krohne (71), Epstein (30), Moertel und Bargen (84), daß nämlich das Vorkommen von multiplen malignen Tumoren im gleichen Organ oder System sicher häufiger sei, als es der Wahrscheinlichkeit nach zu erwarten wäre. Als Ursache käme wohl eine Prädisposition gewisser Organe oder die gleiche Antwort verschiedener Anteile des gleichen Gewebes auf den gleichen Reiz (Watson (139) im Sinne einer "multizentrischen Reaktion" (Huber (59)) in Frage.

Schließlich sollen noch einige jener Autoren erwähnt werden, die das Auftreten von multiplen malignen Primärtumoren bei demselben Individuum als rein zufallsbedingt ansehen, welches nicht häufiger aber auch nicht seltener vorkomme, als es nach der Wahrscheinlichkeit zu erwarten sei (Hanlon (50), Bauer (8), Zylmann (150), Watson (139), v. Karger (64), Köhn (69).

Von Orr (94) in London und von R. F. Müller (86) in Hamburg wurde 1930 erstmals diese Ansicht geäußert, weil die bei ihren Sektionen beobachtete Anzahl von Fällen mit doppelter Tumorerkrankung mit den nach der Wahrscheinlichkeit errechneten übereinstimmte. Beide hatten auch die wahrscheinliche Dauer eines unbehandelten Krebses mit berücksichtigt, und zwar hat Orr 2 Jahre, Müller 1 1/2 Jahre angenommen. Später haben Warren und Gates (138) die sogenannte "Laufzeit" mit 2 bis 3 Jahren angegeben, Bugher (18) und Desaive (25) mit 3 Jahren.

In den Berechnungen von Müller (86) steckt allerdings insofern ein Denkfehler, als er bei seinen Berechnungen nur den Prozentsatz der multiplen unter den Geschwulstfällen auf die Anzahl der Sezierten bezogen hatte, ohne auf die prozentuale Häufigkeit der Tumoren in der Gesamtpopulation zu achten, wodurch die Zahl der erwarteten Doppeltumoren erheblich höher ausfallen mußte. Außerdem sind die metachronen Fälle (im Gegensatz zu Peller (96), der nur diese berücksichtigte) in der Berechnung ausgeschlossen worden.

Daß die Häufigkeit von multiplen malignen Tumoren keinesfalls über die erwartungsmäßige Anzahl hinausginge, stellten auch noch später Schinz (113), Springorum (123), Albrecht (1), Watson (139), Schuster (118) u.a. auf Grund ihrer Vergleiche von errechneten und beobachteten Fällen fest. Eine Einschränkung machen allerdings Schinz, Springorum und Watson für die Tumormultiplizität im gleichen Organ oder System, wo sie eine über den Rahmen des Zufälligen hinausgehende Häufung als sicher annehmen.

Auch wir haben unsere beobachteten Doppeltumoren einmal mit der zu erwartenden Anzahl verglichen und eine auffallende Übereinstimmung von beobachteten und errechneten Fällen festgestellt (siehe Tab. IX). Dieses spräche sowohl gegen die so oft angeführte Geschwulstdisposition gewisser Individuen als auch gegen eine erworbene Immunität, dies insbesondere, da die Auswahl der Doppelkrebse nach sehr strengen Kriterien erfolgte, und es sich bei dem Ergebnis eher um eine Minimalzahl als um eine Maximalzahl handeln kann.

Methodik

Bei der Berechnung der zu erwartenden Doppelkrebse wird die Methode der erwartungsmäßigen Ereignisse angewandt. Genau ausgeführt bei Freudenberg (57) "Grundriß der medizinischen Statistik" im Kapitel - Standardisierung -. Wir legten die Zahlen der Todesursachenstatistik der Bundesrepublik Deutschland für 1960 (125) zugrunde und berechneten die Todesfälle an bösartigen Neubildungen einschließlich der Neubildungen der lymphatischen und blutbildenden Organe (= B 18) bezogen auf 100 000 Lebende jedes Alters und Geschlechts (siehe Tab. VII). Daraus bestimmten wir nach Geschlechtern und Altersgruppen getrennt die rein zufallsmäßig zu erwartende Anzahl von Patienten mit Doppelkrebsen; und zwar gingen wir von der Hypothese aus, daß ein Krebskranker die gleiche Chance habe an einem zweiten Krebs zu erkranken, wie ein Gesunder an einem ersten.

Die erwartete Anzahl von Gestorbenen mit Doppeltumoren ergibt sich aus der Multiplikation der Todesfälle an "B 18" mit der Zahl der beobachteten Tumoren für das betreffende Alter und Geschlecht. So erhält man zunächst die Zahl derjenigen Tumorträger, die nach der zugrunde gelegten Hypothese innerhalb eines Jahres an einem vom ersten unabhängigen zweiten Carcinom erkranken würden.

Entsprechend der angenommenen durchschnittlichen Dauer eines Krebses vom Beginn bis zum Exitus von 2 bis 3 Jahren, wurde das Ergebnis mit 2,5 multipliziert. Will man eine andere Zeitdauer als den wahrscheinlicheren Durchschnitt einsetzen, so verändern sich die erwarteten Zahlen der Gestorbenen proportional, d.h. für eine Zeitdauer von x Jahren im Verhältnis x : 2,5.

Als Beispiel für die Berechnung sei die Altersklasse 50 - 59 Jahre der Männer angeführt:

Erwartete Gestorbene mit Doppelkrebs auf 1 Jahr bezogen:

$$309 \cdot \frac{328}{100000} = 1{,}014$$

auf 2,5 Jahre bezogen: $2{,}5 \cdot 1{,}014 = 2{,}35$

Beobachtete Gestorbene mit Doppelkrebs: 4

Tabelle VII Todesfälle an bösartigen Neubildungen (B 18) in der Bundesrepublik Deutschland und Lebende 1960 (125)

Alter in Jahren	Todesfälle B 18 M	Todesfälle B 18 F	Lebende in 1000 M	Lebende in 1000 F	TE 18 auf 100 000 Lebende M	TE 18 auf 100 000 Lebende F	M + F zus.
bis 49	4466	7160	18204	19144	25	37	
50 - 59	10556	10215	3419	4074	309	251	
60 - 69	17130	15171	2128	2953	805	514	
70 - 79	16195	16198	1105	1588	1466	1020	
über 80	6592	7244	321	448	2054	1617	
zus.:	54939	55988	25176+	28205+	218	199	208

+Abweichungen der Summe durch Runden der Zahlen.

Tabelle VIII Zahlenmaterial aus dem pathol. anatom. Institut des Städt. Krankenhauses Westend von 1955 bis 1961

Alter: in Jahren	Alle Malignome M	Alle Malignome F	Alle Malignome zus.	Doppeltumoren M	Doppeltumoren F	Doppeltumoren zus.	% Doppeltumoren M	% Doppeltumoren F	% Doppeltumoren zus.
bis 49	116	174	290	-	2	2	-	1,1	0,7
50 - 59	328	217	545	4	1	5	1,2	0,5	0,9
60 - 69	407	288	695	7	11	18	1,7	3,8	2,6
70 - 79	282	206	488	6	4	10	2,1	1,9	2,0
über 80	86	94	180	4	2	6	4,7	2,1	3,3
zus.:	1219	979	2198	21	20	41	1,7	2,0	1,9

Tabelle IX

Alter	Erwartete Doppeltumoren M	F	zus.	Beobachtete Doppeltumoren M	F	zus.
bis 49	0,07	0,16	0,23	0	2	2
50 - 59	2,53	1,36	3,89	4	1	5
60 - 69	8,19	3,70	11,89	7	11	18
70 - 79	10,34	5,25	15,59	6	4	10
über 80	4,42	3,80	8,22	4	2	6
zus.:	25,55	14,27	39,82	21	20	41

Anschließend wird noch der mittlere Fehler s_V% nach der gebräuchlichen Formel $s_V = \frac{\sqrt{E}}{S}$ berechnet, wenn $V = \frac{E}{S}$ definiert ist.

Hierbei ist E die absolute Zahl der Ereignisse, S ist die absolute Zahl der auf Grund der Standardhäufigkeit erwarteten Ereignisse.

D gibt die Differenz an und t die Differenz, dividiert durch den mittleren Fehler der Differenz.

	Männer	Frauen	D	zusammen
E (beob.)	21	20		41
S (erw.)	25,55	14,27		39,82
V %	82	140	-58	103
s_V%	18	31	36	16
t			1,6	

Der mittlere Fehler für beide Geschlechter zusammen beträgt demnach 16, der zweifache mittlere Fehler 32, der wahre Wert der beobachteten Zahl liegt also mit großer Wahrscheinlichkeit (95,5%) zwischen 71 und 135% der erwarteten Zahl. Der Unterschied der Geschlechter kann bei einem t von 1,6 noch im Bereich des Zufalls liegen. Eine Konsequenz ergäbe sich aber, wenn die Differenz in der verschieden langen Dauer der Tumoren vom Beginn bis zum Exitus läge, derart, daß vielleicht bei den Frauen die so häufigen Mammacarcinome und Genitalcarcinome langsamer wachsen und damit längere Zeit lassen, einen zweiten Tumor zu entwickeln. Greenwood (45), der die durchschnittliche Dauer der einzelnen Organkrebse untersuchte, gab für das Mammacarcinom die längste "Laufzeit" an, nämlich 38,3 Monate.

Für Rectumcarcinome werden 26,7 Monate, für Uteruscarcinome 20,9 Monate, für Magen-, Zungen- und Mundkrebs werden gut 16 Monate und für das Larynx und Oesophaguscarcinom werden noch kürzere Zeiten angegeben.

Es wurde hier der Versuch unternommen, anhand der unterschiedlichen Häufigkeit der Doppeltumoren bei beiden Geschlechtern mittels einer Mischungsgliederung eine eventuelle Zeitdifferenz zu berechnen, so daß die Hypothese zuträfe, das verschiedene Verhältnis von beobachteten zu erwarteten Zahlen bei den Geschlechtern beruhe ausschließlich auf einer Verschiedenheit der durchschnittlichen Laufzeit.

$$T_{(männlich)} : T_{(weiblich)} = 82 : 140$$

$$25{,}55\ T_m + 14{,}27\ T_w = 39{,}82 \cdot 2{,}5$$

$$25{,}55\ T_m + 14{,}27 \cdot \frac{140}{82}\ T_m = 39{,}82 \cdot 2{,}5$$

$$49{,}91\ T_m = 99{,}55$$

$$T_m = 1{,}99$$

$$T_w = 3{,}40$$

Danach betrüge die sogenannte Laufzeit der Krebse bei den Männern 1,99 Jahre, bei den Frauen dagegen 3,40 Jahre (vorbehaltlich einer Beeinflussung dieser Zahlen durch den Zufall kleiner Beobachtungszahlen).

Dies sollen keine Behauptungen sein, sondern lediglich Überlegungen, die zur Diskussion gestellt werden und anhand genauer Untersuchungen mit großem Zahlenmaterial zu prüfen wären.

Um Aussagen über eine eventuelle Organdisposition zu machen, ist das Material von 41 Fällen mit Doppelcarcinomen zu klein, eine Tatsache, die auch bei vielen obengenannten Autoren nicht immer berücksichtigt wurde.

Abschließend soll noch eine Forderung vieler Autoren, die nicht alle im Text aufgeführt wurden, wiederholt werden, nämlich Patienten mit einem geheilten Krebs sehr sorgfältig weiterhin zu beobachten, um einen zweiten zur Entwicklung

kommenden malignen Tumor frühzeitig erkennen und behandeln zu können. Neu aufgetretene Symptome müssen dabei nicht auf Metastasen zurückzuführen sein, sondern zeigen eventuell den Beginn eines zweiten Tumors mit guten Heilungschancen an.

Zusammenfassung

Aus dem Sektionsmaterial des pathol.-anatom. Institutes des Städt. Krankenh. Westend der Freien Universität Berlin waren die Malignomfälle der Jahre 1955 bis 1961 auf die Häufigkeit von Tumormultiplizität zu untersuchen.

Es wurden dabei alle bösartigen Geschwülste einschließlich der geschwulstartigen Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems sowie maligne Hirntumoren berücksichtigt.

Die Malignome wurden nach dem Geschlecht und in 5 Altersgruppen eingeteilt. Außerdem wurde eine Unterteilung in 10 Systemklassen vorgenommen, um die Häufigkeit der Tumoren in den einzelnen Organsystemen besser darstellen zu können.

Zur Sektion kamen in den 7 Jahren 7871 Sterbefälle, darunter waren 2198 Malignome (= 27,9%), unter welchen sich 41 Fälle (= 1,87%) von echter maligner Tumormultiplizität befanden.

Dieser Prozentsatz stimmt auch mit dem größten Teil der diesbezüglichen Literatur überein, obgleich hierbei teilweise recht erheblich voneinander abweichende Ergebnisse angeführt werden.

Gründe für diese Abweichungen wurden diskutiert.

Mit Hilfe der Wahrscheinlichkeitsrechnung wurde nach der Methode der erwartungsmäßigen Ereignisse festgestellt, daß das Auftreten von Doppelcarcinomen fast genau ebenso häufig vorkommt, wie es der Wahrscheinlichkeit nach zu erwarten wäre; hierbei ergibt sich jedoch ein Unterschied zwischen den Geschlechtern, der nicht sicher reell ist und dessen etwaige Ursachen für den Fall, daß er reell wäre, diskutiert werden.

Literatur:

1 Albrecht, P.: Oncologia 5, 12-42 (1952)

2 Aschner, B.: Z. f. Konstitutionslehre 10, 609-622 (1925)

3 Austin, R.S.: Am. J. Path. 14, 664-667 (1938)

4 Bartel, J.: Wien. klin. Wschr. 23, 1705-1710 (1910)

5 Bartelheimer, H. und Maurer, H.-J.: Diagnostik der Geschwulstkrankheiten, mit einem Beitrag von W. Stich, Thieme, 1962

6 Barth: Bull. Soc. anat. Paris, 30, 3 (1855)

7 Bartlett, Frank: Arch. of intern. med. 4, 624-639 (1914)

8 Bauer, K.H.: Das Krebsproblem, Springer, 1949

9 Begemann, H.: Klinische u. experimentelle Beobachtungen am immunisierten Lymphknoten, Schulz, 1953 (zit. bei Bartelheimer u. Maurer)

10 Bilello, A. und Montanini, N.: Tumori 5, 369-398 (1931)

11 Billroth, T.: Allgem. chir. Pathol. u. Therapie, Berlin 1868, 1871 u. 1875

12 Billroth, T. und v. Winiwarter, A.: Allgem. chir. Pathol. und Therapie, Berlin, 1889

13 Borst, M.: Die Lehre von den Geschwülsten, Wiesbaden, 1902

14 Boyd, W.: Text Book of Pathology, Lea a. Febiger, III. Ed. (1938)

15 Brandt, M. und Jekabson, K.: Z. f. Krebsforsch. 32, 280-287 (1930)

16 Brunck, H. J.: Ann. univ. saraviensis/Med. 6, 16-20 (1958)

17 Büngeler, W.: Z. f. Krebsforsch. 58, 72-102 (1951)

18 Bugher, J. C.: Amer. J. Cancer 21, 809-824 (1934)

19 Burke, M.: Amer. J. Cancer 27, 316-325 (1936)

20 Cahan, W.G.: J. Thorac. Surg. 20, 335-348 (1950)

21 Cameron, M. J.: Clin. Path. 14, 574-577 (1961)

22 Cocchi, U.: Schweiz. Z. f. allg. Path. u. Bakt. 3, 270-303 (1941)

23 Cordua, R.: Zbl. Gynäk. 27, 1711-1715 (1929)

24 Corscaden, J. A. u.a.: Amer. J. Obstetr. 51, 1-12 (1946)

25 Desaive, P.: Bull. du Cancer 28, 6-33 (1939); Rev. Med. liège 3, 541-545 (1948); Acta gastro-ent.belg 19, 7-69 (1956)

26 Drescher, H.: Zbl. Gynäk. 72, 309 (1950)

27 Egli, F.: Korresp.-Blatt f. schweiz. Ärzte 44, 449-462 (1914)

28 Ehrlich: Z. f. Krebsforsch. 5, 59-81 (1907)

29 Engelbarth, K.: Ärztl. Wschr. 42, 942-944 (1958)

30 Epstein, S.S. und Shaw, H.J.: Cancer (Philad.) 11, 326-333 (1958)

31 Epstein, S. S., Payne, P. M. und Shaw, H. J.: Cancer (Philad.) 13/1, 137-145 (1960)

32 Ewing, J.: Neoplastic Diseases, W.B.Saunders Co., Philad. 4 Ed. 1941

33 Feilchenfeld, J.: Beiträge zur Statistik und Kasuistik des Carcinoms I.-D. Leipzig 1901

34 Feyrter, F. und Kolfler, E.: Zur Histologie u. Biologie der epithelialen Geschwülste des menschl. Enddarmes, Wien und Düsseldorf, 1953

35 Förster, O. und Reimer, E.E.: Krebsarzt 14, 293-298 (1959)

36 Fresen, O.: Virchows Arch. 323, 312-350 (1953)

37 Freudenberg, K.: Z. f. Krebsforsch. 35, 178-268 (1932); Ärztl. Wschr. 9, 1240-1242 (1954); Ärztl. Mitt. 2, 38-42 (1955); Ärztl. Mitt. 3, 68-76 (1955); Grundriß der med. Statistik, Schattauer 1962

38 Fried, B. M.: Arch. Path., 5, 565-576 (1928)

39 Fuch, U. und Hohlfeld, W.: Zschr. ges. inn. Med. 15, 27-33 (1960)

40 Gaudin, H.: New Zealand M. J. 40, 367-374 (1941)

41 Gaylord, Clowes und Baeslack: Med. News 86, 91 (1905) zit. nach Ewing

42 Goetze, O.: Z. f. Krebsforsch. 13, 281-302 (1913)

43 Goriainowa, R. W. und Schabad, L. M.: Z. f. Krebsforsch 33, 594-599 (1931)

44 Graham, E. W. und Smith, E. B.: J. Indiana St. med. Ass. 53, 683-691 (1960)

45 Greenwood, M.: The natural Duration of Cancer, Ministry of Health Reports on Public Health and Medical Subjects 33 (1926)

46 Grünberger, V.: Wien. klin. Wschr. 62, 173 (1950)

47 Guleke, V.: Dtsch. Gesundheitswesen 1, 200-202 (1946)

48 Haberer, H.: Arch. f. klin. Chir. 73, 609-619 (1904)

49 Hankins, E. A. und Miller, A. C.: J.A.M.A. 179, 896-898 (1962)

50 Hanlon, F. R.: Amer. J. Cancer 15, 2001-2012 (1931)

51 v. Hansemann, D.: Z. f. Krebsforsch. 1, 183-198 (1903)

52 Harbitz, F.: Beitr. pathol. Anat. u. allg. Pathol. 62, 503-579 (1916)

53 Harms, C.: Z. f. Krebsforsch. 33, 158-173 (1931)

54 Hartmann, H.: Bull. Acad. de Méd., Paris 114, 480-487 (1935)

55 Hellendall, H.: Amer. J. Surg. 60, 22-35 (1943)

56 Hilgert, H.: Z. f. Krebsforsch. 49, 390-396 (1939)

57 Holland, C. A.: J.A.M.A. 128, 356-359 (1945)

58 Holler, zit. bei Köhn

59 Huber, Herbert: Z. f. Krebsforsch. 58, 103-162 (1951)

60 Hueck, W.: Klin. Wschr. 15, 1337-1339 (1936)

61 Hurt, H. H. und Broders, A. C.: J. Lab. a. Clin. Med. 18, 765-777 (1933)

62 Jonckheere, F. und Votquenne, M.: J. Chir. et Ann. Soc. belge Chir. 270 (1935)

63 Junghanns, H.: Z. f. Krebsforsch. 29, 623-661 (1929)

64 v. Karger, J.: Arch. Geschwulstforsch. 11, 211-228 (1957)

65 Kaufmann, C.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 75, 317-328 (1879)

66 Kaufmann, E.: Korrespbl. Schweiz. Ärzte 36, 255-261 (1906)

67 Kilgore, A. R.: J.A.M.A. 77, 454-457 (1921)

68 Kirshbaum, J. D. und Shiveley, F. L.: J. Lab. a. Clin. Med. 24, 283-292 (1938)

69 Köhn, K.: Zbl. Path. 87, 220-228 (1951)
Der primäre Leberkrebs, Springer, Berlin 1955
Gestaltwandel klassischer Krankheitsbilder, mit einem Beitrag von K. Freudenberg, Hrsg. von Wilhelm Doerr, Berlin, Springer 1957

70 Koller, S.: Graphische Tafeln, Darmstadt, Steinkopff 1953

71 Krone, H. A.: Geburtsh. u. Frauenheilk. 9, 848-856 (1956)

72 Kyrle, P.: Klin. Med. (Wien) 4, 161-173 und 209-222 (1948)

73 Lentz, O.: Krebs und Vererbung Jena, Fischer 1947

74 Linke, A.: Früherkennung des Krebses, mit einem Beitrag von K. Freudenberg, Schattauer Stuttgart 1962

75 Lund, C. C.: New England J. Med. 209, 1144-1152 (1933)

76 Madlener, M.J.: Dtsch. Z. Chir. 221, 1-11 (1929)

77 Magun und Seitz, zit. bei Bartelheimer und Maurer

78 Major, R. H.: Bull. Johns Hopkins Hosp. 29, 223-231 (1918)

79 Masshoff: eigene Mitteilung

80 Medwedjew: Med. d. Gegenwart 9, Berlin 1924 zit. bei Neprjachin

81 Michaelis: Dtsch. med. Wschr. 33, 826-828 (1907)

82 Mider, G. B., Schilling, J. A., Donovan, J. C. und Rendall, E.S.: Cancer 5, 1104-1109 (1952)

83 Miller, R. T. jr.: Ann. Surg. 80, 456-472 (1924)

84 Moertel, C.G., Bargen, A.J. und Dockerty, M. B.: Gastroenterology 34, 85-98 (1958)

85 Moertel, C. G., Bargen, A.J. und Soule, E. H.: Gastroenterology 32, 1095-1103 (1957)

86 Müller, R. F.: Z. f. Krebsforsch. 31, 339-360 (1930)

87 Murray, J. A.: Lancet 213, 800-803 (1927)

88 Nehrkorn: Münchn. med. Wschr. 15, 581-585 (1901)

89 Neprjachin, G. G.: Frankf. Z. Pathol. 34, 562-574 (1926)

90 Nicod: zit. bei Köhn

91 Norris, C. C. und Vogt, M. E.: Amer. J. Obstetr. Gynec. 9, 871-875 (1925)

92 Oberteufer, J. G.: Starks Neues Archiv für die Geburtshilfe, Frauenzimmer- u. Kinderkrankheiten, Bd. II, Stück 4, Jena 1801 S. 675

93 Ophüls, W.: Stanford Univ. Press (1926), zit. bei Warren und Gates

94 Orr, J. W.: J. of Pathol. a. Bact. 33, 283-290 (1930)

95 Owen, L. J.: J.A.M.A. 76, 1329-1222 (1921)

96 Peller, S.: Amer. J. Hyg. 34 A, 1-11 (1941)

97 Phillips, C. und Shirey, R. W.: Acta unio internat. contra cancrum 6, 957-963 (1950)

98 Pietrusky, F.: Zbl. Path. 32, 394-399 (1921)

99 Pott, P.: Chirurgische Beobachtungen, Übersetzung, Berlin 1776

100 Puhr, L.: Z. f. Krebsforsch. 24, 38-62 (1927)

101 Rau, W.: Z. f. Krebsforsch. 18, 141-170 (1922)

102 Redlich, W.: Z. f. Krebsforsch. 5, 261-325 (1907)

103 Ribbert, H.: Das Karzinom des Menschen, Bonn 1911

104 Riechelmann, W.: Eine Krebsstatistik vom pathol. anatom. Standpunkt, I.-D. Rostock 1902

105 Rödel, H.: Ein Beitrag zur Frage der Doppel-Carcinome, I.-D. Berlin 1936

106 Roesle, E.: Med. stat. Mitt. Reichsgesh.amt 18, (1915)

107 Rössle, R.: Z. ge. ang. Anat., Berlin 5, 127-145 (1920)
Virchows Arch. path. Anat. 316, 501-524 (1949)

108 Rokitansky, C.: Allg. path. Anat. Bd. I, 3. Aufl., Wien 1855

109 Rüttner, J. R.: Schweiz. Z. Path. Bakt. 16, 1 (1953) zit. bei Köhn

110 Schild, C. A.: Oncologia, Basel 3, 117-128 (1950)

111 Schilling, V.: Z. ges. Inn. Med. 5, 506-520 (1950)

112 Schimmelbusch, C.: Arch. f. klin. Chir. 39, 860-885 (1889)

113 Schinz, H. R.: Dtsch. Z. Chir. 247, 728-773 (1936)
Strahlentherapie 63, 268 (1938)

114 Schinz, H. R., Cocchi, U. und Neuhaus, J.: Die Vererbung des Krebses beim Menschen, Zürich 1948

115 Schinz, H. R. und Reich, T.: Dtsch. med. Wschr. 79, 1369-1372 (1954) und 83, 2033-2034 (1958)

116 Schmähl,: Entstehung, Wachstum und Chemotherapie maligner Tumoren, Editio Cantor, Württ. 1963

117 Schreiner, B. F. und Wehr, W.H.: Amer. J. Cancer 20, 418-424 (1934)

118 Schuster, A.: Geburtsh. u. Frauenheilk. 16, 160-164 (1956)

119 Siebke, H.: Z. f. Krebsforsch. 23, 65-81 (1926)

120 Slaughter, D. P.: Internat. Abstr. Surg. 79, 89-98 (1944)

121 Slye, M.: Z. f. Krebsforsch. 13, 500-504 (1913)
J. Cancer Res. 5, 25 (1920) zit. bei Ewing
Amer. J. Cancer 15, 2675-2726 (1931)

122 Spain, D. M.: New York State J. Med. 49, 1445-1466 (1949)

123 Springorum, P. W.: Dtsch. med. Wschr. 41, 1363-1366 (1950)

124 Stalker, L. K., Phillips, R. B. und Pemberton, J. D.: Surg., Gynec., Obstetr. 68, 595-602 (1939)

125 Statistisches Bundesamt, Fachserie A, Bevölkerung und Kultur, Reihe 7, Gesundheitswesen 1960 (1962)

126 Sternberg, C.: Klin. Wschr. 4, 529-534 (1925)

127 Stich, W. und Langhammer, H.: Münchn. Med. Wschr. 10, 502-504 (1961)

128 Theurich, U.: Statistiken über die Kombination von Todesursachen I.-D. Berlin, 1960

129 Tischendorf, W.: Dtsch. Arch. klin. Med. 186, 98-111 (1940)

130 Tullis, J. L.: J. Lab. a. Clin. Med. 27, 588-594 (1941)

131 Videbaek, A.: zit. bei Köhn

132 Virchow, R.: Die krankhaften Geschwülste, Hirschwald, Berlin, 1863

133 v. Volkmann, R.: Verhandlgn. d. dtsch. Ges. f. Chir. III. Kongress 1874

134 Wallace, A. F.: Brit. J. Surg. 45, 165-169 (1957)

135 Walther, H. E.: Krebsmetastasen, Schwabe, Basel 1948

136 Ward, R.: Brit. M. J. 2, 511-513 (1930)

137 Warren, S. und Ehrenreich, T.: Cancer Res. 4, 554-570 (1944)

138 Warren, S. und Gates, O.: Amer. J. Cancer 16, 1358-1414 (1932)

139 Watson, T. A.: Cancer 6, 365-371 (1953)

140 Wenzel, C.: Über die Krankheiten des Uterus, Mainz, bei Florian Kupferberg 1816

141 Werthamer, S., Jabusch, M. und Schulman, J.: J.A.M.A. 175, 558-562 (1961)

142 White, J. W.: Amer. J. Surg. 53, 71-81 (1941)

143 Willis, R.: zit. bei Kohn

144 Wilson, E. B.: Amer. J. Cancer 16, 227-250 (1932)

145 v. Winiwarter, A.: Beiträge zur Statistik der Carcinome, Stuttgart 1878

146 Wolff, J.: Die Lehre von der Krebskrankheit, II. Teil, Fischer, Jena (1911)

147 Wynder, E. L., Bross, I. J. und Day, E.: Cancer 9, 86-110 (1956)

148 Yamasaki: zit. bei Köhn

149 Ziegler, H.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 46, 265-287 (1942)

150 Zylmann, E.: Z. f. Krebsforsch. 58, 239-274 (1952)

Lebenslauf

Ich wurde am 27.12.1935 als einzige Tochter des Kaufmanns Hermann Müller und seiner Ehefrau Emma Müller geb. Adomat in Hannover geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und später der Oberschule bestand ich 1956 das Abitur und begann anschließend mein Medizinstudium an der Universität Göttingen, wo ich auch nach dem fünften Semester mein Physikum machte. In Innsbruck, Freiburg und Berlin setzte ich mein Studium fort.

Nach bestandenem Staatsexamen im April 1962 arbeitete ich als Medizinalassistentin auf der Inneren und Chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Neukölln und in der Städt. Frauenklinik am Mariendorfer Weg. Zur Zeit absolviere ich die letzten vier Monate meiner Medizinalassistentenzeit an der Hautklinik in Britz.

Seit dem 29. März 1963 bin ich mit dem Dipl.-Volkswirt Rüdiger Rollert verheiratet.